

Aus der Chirurgischen Abteilung des Rätischen
Kantons- und Regionalspitals Chur
Chefarzt: Professor Dr. med. *M. Allgöwer*

Volumeneffekt und Reaktionen nach Infusionen von
Plasma, Pasteurisierter Plasmaprotein-Lösung,
Gelatine- und niedrig molekularer Dextran-Lösung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde der
Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
ESTHER MEILI-GERBER
von Zürich

Zürich 1965
Druck AG Hombrechtikon ZH

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von
Professor Dr. med. M. Allgöwer
Tag der Promotion: 4. August 1965



Aus der Chirurgischen Abteilung des Rätischen
Kantons- und Regionalspitals Chur
Chefarzt: Professor Dr. med. *M. Allgöwer*

Volumeneffekt und Reaktionen nach Infusionen von
Plasma, Pasteurisierter Plasmaprotein-Lösung,
Gelatine- und niedrig molekularer Dextran-Lösung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde der
Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
ESTHER MEILI-GERBER
von Zürich

Zürich 1965

Druck AG Hombrechtikon ZH

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von
Professor Dr. med. M. Allgöwer

Tag der Promotion: 4. August 1965



Meinen Eltern und meinem Mann



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546702_0042

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	7
II. Material und Methodik	7
III. Resultate	
1. Volumeneffekt	11
2. Nebenwirkungen	18
IV. Diskussion	19
V. Schlussfolgerungen	23
VI. Zusammenfassung	24
VII. Literaturverzeichnis	26
VIII. Curriculum vitae	28

Die vorliegende Arbeit entstand im Sommer 1962, im Anschluss an ein Praktikum auf der Chirurgischen Abteilung des Rätischen Kantonsspitals Chur.

Für die Anregung und Mithilfe möchte ich Herrn Professor Dr.med.M. Allgöwer und Herrn Dr.med. U.F.Gruber herzlich danken. Dank gebührt auch den Rekruten der San.RS 239, die sich freiwillig für unsere Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

I. EINLEITUNG

Die Bedeutung des Blutvolumenverlustes in der Schockpathogenese ist heute allgemein anerkannt. Normalisierung des Blutvolumens und Verbesserung der Mikrozirkulation erwiesen sich als Voraussetzungen einer rationalen Schocktherapie. Blutverlust wird am besten durch Vollblut, Plasmaverlust durch Plasma ersetzt. Die Anwendung von homologem Plasma ist allerdings in der letzten Zeit gelegentlich angefochten worden (Hutchison und Mitarbeiter [29]). Tatsächlich stellt es aber in geeigneter Form ein ausgezeichnetes Mittel der Ersatztherapie dar.

In Katastrophensituationen kann selten genügend Blut und Plasma zur Verfügung gestellt werden. Als Plasma-Ersatzmittel stehen heute verschiedene Dextranpräparate im Vordergrund, wobei die Lösungen mit mittlerem Molekulargewicht über der Nierenschwelle als eigentliche Plasma-Ersatzmittel Anwendung finden, währenddem das niedermolekulare Dextran vor allem wegen der Verbesserung der Suspensionsstabilität des Blutes (Anti-Sludge-Wirkung, Verhinderung der Pseudo-Agglutination) in zunehmendem Masse zur Verbesserung der Mikrozirkulation Verwendung findet.

Gelatine-Präparate gehören zu den ältesten Plasma-Ersatzmitteln, aber die Anwendung der Gelatine war aus technischen Gründen in den letzten Jahren weitgehend verlassen worden. In Form der «modified fluid gelatine» hat sie wieder Interesse gewonnen und so ist unter dem Namen Physiogel® eine vom Zentrallaboratorium des Schweizerischen Roten Kreuzes hergestellte Gelatine-Lösung in den Handel gekommen.

Ein Plasma-Ersatzmittel muss sich über eine Volumenwirkung von einigen Stunden Dauer ausweisen, ohne zu Nebenerscheinungen oder zu lange dauernden Speicherungen im retikuloendothelialen System zu führen. Die Blutvolumenwirkung zweier neuerer Gelatine-Präparate (Physiogel® und Haemacel®) sowie eines in Schweden hergestellten Dextranpräparates (Macrodex®) ist von Gruber und Siegrist (1962) bei leicht hypovolämischen Versuchspersonen eingehend geprüft worden [22]. Mit den Gelatine-Präparaten wurde zwar eine gute initiale Volumenwirkung festgestellt, aber schon nach zwei Stunden Verweildauer zeigte sich das Dextran deutlich überlegen. Mit den vorliegenden Untersuchungen sollten diese Resultate durch den Vergleich mit anderen Plasma-Expandern und insbesondere mit Humanplasma und pasteurisiertem Humanplasma erweitert werden. Es wurden deshalb die folgenden kolloidalen Lösungen geprüft:

1. Human-Trockenplasma
2. Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung
3. Physiogel® (4%ige Gelatinelösung)
4. Physiogel conc. (7%ige Gelatinelösung)
5. Rheomacrodex® (10%ige Dextranlösung)

II. MATERIAL UND METHODIK

Als Versuchspersonen standen uns 58 Freiwillige einer Rekrutenschule zur Verfügung. 56 waren zwischen 19 und 22 Jahren alt, einer war 23-, einer 26jährig. Alle waren beim Eintritt in die Rekrutenschule als gesund befunden worden. Durch den Militärdienst hatte jeder schon ein gewisses Mass an Kreislauftraining empfangen, zudem betrieben fast alle im Zivilleben Sport.

Wir teilten die Probanden in 7 Gruppen ein:

Gruppe 1

8 Probanden erhielten Human-Trockenplasma (HTP), hergestellt vom Schweizerischen Roten Kreuz.

Gruppe 2

10 Probanden erhielten Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung (PPL), hergestellt vom Schweizerischen Roten Kreuz nach einem Verfahren von Nietschmann, Kistler und Lergier mittels Alkoholfällung (modifizierte Methode 10 von Cohn [38]). Die so entstandene Lösung, die 4% Albumin und 0,2–0,4% leicht lösliche Alpha- und Beta-Globuline enthält, wird nach Zusatz von Stabilisatoren und Sterilfiltration in der Flasche während 10 Stunden auf 60°C erhitzt zur Vernichtung von allfällig im Ausgangs-plasma vorhandenem Hepatitis-Virus [10, 21]. Das Albumin bleibt unter dieser Hitze-behandlung unverändert. Die noch vorhandenen Globuline werden bei der Pasteuri-sation teilweise zu grösseren Komplexen aggregiert, wobei aber keine Isoantigene auf-treten.

Gruppe 3

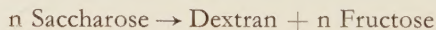
10 Probanden erhielten Physiogel®, eine 4%ige Gelatinelösung mit einem mittleren Molekulargewicht von 25000 und einer Viskosität von 1,5 (bezogen auf eine 2%ige Harnstofflösung bei 37°C), hergestellt vom Schweizerischen Roten Kreuz. Das Produkt wird gewonnen aus Rindergelatine, die hydrolytisch abgebaut wird. Zur Erniedrigung des Gelierungspunktes werden saure Gruppen ins Molekül eingebaut [7].

Gruppe 4

4 Probanden erhielten Physiogel conc., eine 7%ige Gelatinelösung mit einem mitt-leren Molekulargewicht von 25000 und einer Viskosität von 1,7 (bezogen auf eine 2%ige Harnstofflösung bei 37°C), für diesen speziellen Zweck vom Zentrallaboratorium des Schweizerischen Roten Kreuzes hergestellt.

Gruppe 5

8 Probanden erhielten Rheomacrodex®, hergestellt von der Firma Pharmacia Uppsala, eine 10%ige Dextranlösung in physiologischer Kochsalzlösung. Das mittlere Molekulargewicht der Dextranmoleküle beträgt 40000, die absolute Viskosität der Lösung 0,19. Das Dextran wird durch Bakterienstämme von *Leuconostoc mesente-roides* synthetisiert, die auf rohrzuckerhaltigen Nährböden wachsen. Das Bakterium be-sitzt das Enzym Dextran-saccharase, das Saccharose nach folgender Formel in Dextran umwandelt:



Die so entstandenen Moleküle, die verschieden gross sind, werden dann hydrolytisch gespalten [18].

Gruppe 6

9 Probanden erhielten Ringer-Lactatlösung (Kontrollversuch).

Gruppe 7

9 Probanden erhielten keine Ersatztherapie (Kontrollversuch).

Die genaue Zusammensetzung der verwendeten Infusionsflüssigkeiten wird aus Tabelle 1 ersichtlich.

Präparat	% Protein bzw. Dex- tran	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	Lac- tat ⁻	Glucose	Vis- cos.	MG
		mval/l						mmol/l		
Human- trockenplasma	5,5	140	4	5 ¹⁾	–	80	–	27	1,9– 2,3 ²⁾	–
Pasteurisierte Plasmaprotein- lösung ³⁾	4	140	3,8	5	–	108			–	
Physiogel®	4	121	–	50	–	160	–	–	1,5 ⁴⁾	25 000
Physiogel conc.	7	121	–	50	–	160	–	–	1,7 ⁴⁾	25 000
Rheomacrodex®	10	163		–	–	163	–		0,19 ⁵⁾	40 000
Ringer-Lactatlösung	–	130	5,4	1,8	2	112	27	–	–	–

Tab. 1: Zusammensetzung der 6 verwendeten Infusionslösungen.

- 1) Komplex gebunden an Citratüberschuss
- 2) Bezogen auf Wasser (= 1)
- 3) Enthält noch 1% Caprylat als Stabilisator
- 4) Bezogen auf eine 2%ige Harnstofflösung bei 37°C (= 1)
- 5) Absolute Viskosität

Die 7 Versuchsreihen wurden parallel durchgeführt, um allfällige Schwankungen zwischen den einzelnen Tagen auszugleichen.

Zum Frühstück, das jeweilen um 6.30 Uhr (1½ Stunden vor Versuchsbeginn) stattfand, erhielt jeder Proband 500 ml Pfefferminztee und 100 g Militärbiskuits (Zusammensetzung: 2,4% Feuchtigkeit, 97,6% Trockensubstanz. Diese besteht aus 13,4% Fett, 7,5% Proteinen, 17,3% löslichen Kohlehydraten, 56,4% Stärke, 2,97% Asche). Nach dieser Mahlzeit durfte bis zum Abschluss des Versuches weder feste Nahrung noch Flüssigkeit eingenommen werden.

Nachdem jeder Soldat seine Blase entleert hatte, begann der Versuch mit der ersten Blutvolumen-Messung (BV₁). Unmittelbar nach dieser entnahmen wir jedem Probanden 400 ml Blut, um damit eine hypovolämische Kreislaufage zu imitieren. Wir waren aus praktischen Gründen an diese Entnahmemenge gebunden. Sofort anschliessend infundierten wir 500 ml einer der verwendeten Infusionslösungen innerhalb von 30 Minuten.

Die Kontrollprobanden, die keine Ersatztherapie erhielten, mussten während dieser 30 Minuten ruhig auf ihrem Bett liegen bleiben.

Gleich nach Infusionsende nahmen wir die zweite Blutvolumenmessung vor (BV₂). 2½ Stunden nach Infusionsende erfolgte die dritte (BV₃). Die Zeit zwischen der zweiten und dritten Blutvolumenmessung verbrachten die Probanden stehend als Zuschauer im Operationssaal.

Es wurde die Gesamturinausscheidung während des Versuches gemessen.

Der zeitliche Ablauf der einzelnen Schritte des Versuches ist in Abbildung 1 dargestellt.

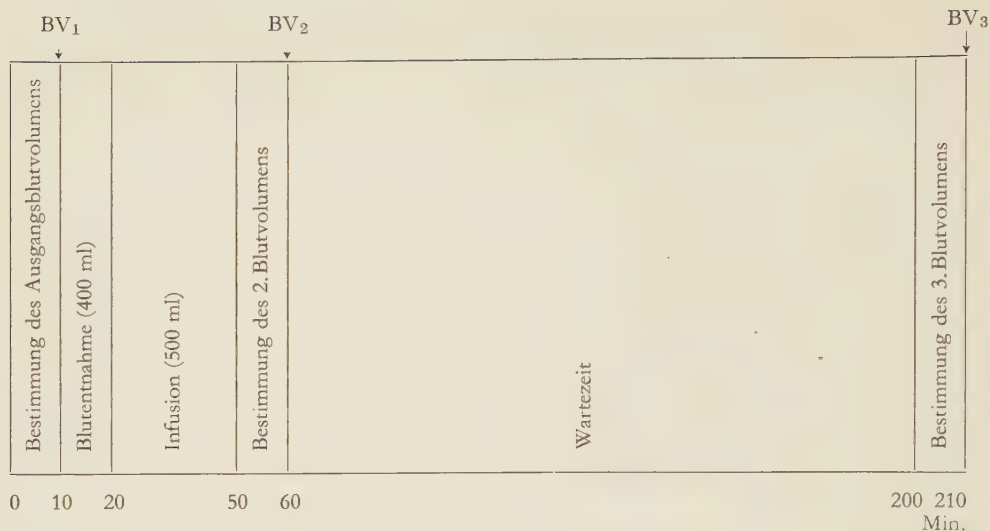


Abb. 1: Zeitlicher Ablauf der einzelnen Versuchsschritte

Die Blutvolumenbestimmungen führten wir mit dem Volemetron der Firma Atomium durch. Die Messungen beruhen auf dem Prinzip der Radio-Isotopenverdünnung nach Injektion von RIHSA [2, 42]. Da das RIHSA zu seiner gleichmässigen Verteilung im Kreislaufsystem 10 Minuten Zeit benötigt, messen wir mit dieser Methode das Blutvolumen, das dem Probanden 10 Minuten nach Beginn der Messung zukommt. BV₁ ist demnach das Blutvolumen 10 Minuten nach Versuchsbeginn, BV₂ dasjenige 10 Minuten nach Infusionsende, BV₃ ist das dritte Blutvolumen, gemessen 160 Minuten nach Infusionsende.

Als Vergleichsgrössen verwerteten wir: a: Blutvolumendifferenz zwischen BV₂ und BV₁, ausgedrückt in Prozenten des individuellen Ausgangs-Blutvolumens. b: Blutvolumendifferenz zwischen BV₃ und BV₁, ebenfalls in Prozenten des Ausgangsblutvolumens (s. Tabellen 2a – 2g).

Die statistische Auswertung führten wir auf folgende Weise durch: Wir berechneten zuerst das arithmetische Mittel M der Resultate aus den einzelnen Versuchsreihen, dann die Standard-Abweichung nach der Formel $\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{N-1}}$ wobei d die Differenz zwischen den einzelnen Resultaten und dem arithmetischen Mittel und N die Anzahl Versuche pro Versuchsreihe bedeuten. Hierauf ermittelten wir die Standard-Abweichung des arithmetischen Mittels $S.E.$ nach der Formel $S.E. = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$. Die Signifikanzprüfung der verschiedenen Resultate führten wir mit dem «Student-t-Test» durch nach der Formel

$$t = \frac{M_x - M_y}{\sqrt{\left[\frac{\sum (d_x)^2 + \sum (d_y)^2}{N_x + N_y - 2} \right] \left[\frac{N_x + N_y}{(N_x)(N_y)} \right]}}$$

Die zu den verschiedenen t gehörigen Signifikanzschranken P (P : Wahrscheinlichkeit, dass die Differenz zwischen zwei Resultaten zufällig ist) lasen wir aus den wissenschaftlichen Tabellen der Documenta Geigy (6. Auflage 1960, S. 34) ab.

III. RESULTATE

1. Volumeneffekt

In den Tabellen 2a bis g sind unsere gesamten verwertbaren Messungen enthalten. Abbildung 2 zeigt den Volumeneffekt, den wir mit den verwendeten Präparaten bei unseren Probanden messen konnten. Auf der Ordinate ist die mittlere Blutvolumenzunahme bzw. -abnahme in Prozenten des individuellen Ausgangsvolumens aufgetragen. Die Abszisse zeigt den zu den einzelnen Blutvolumenwerten gehörigen Zeitpunkt an. Der Zeitpunkt 0 bedeutet Versuchsbeginn. Damit fällt die Ausgangsvolumenmessung BV_1 (0% Volumenzunahme) auf den Zeitpunkt 10 Minuten (siehe Abbildung 1), wo der Schnittpunkt von Abszisse und Ordinate liegen soll.

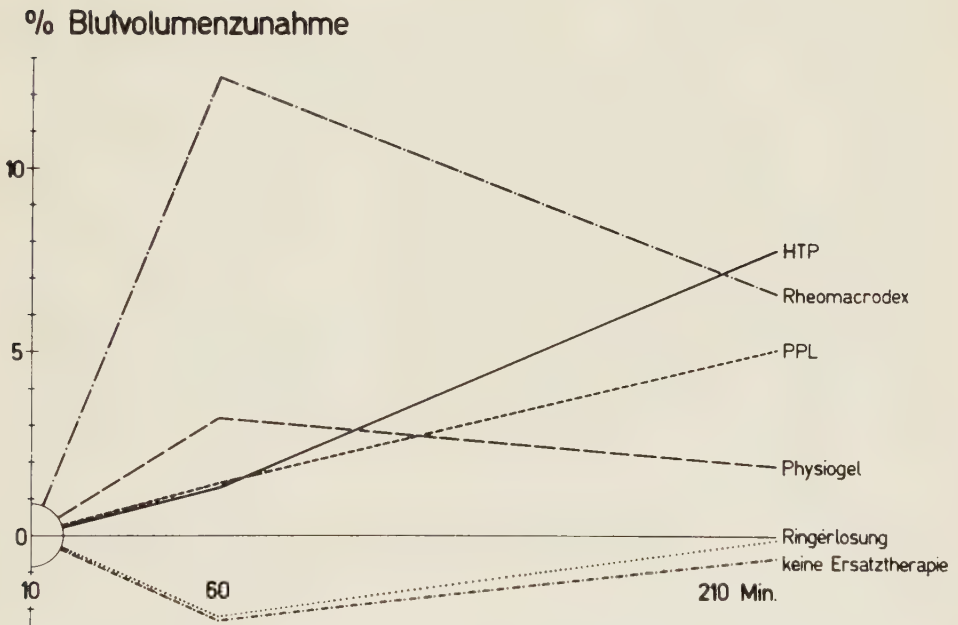


Abb. 2: Volumeneffekt der geprüften Plasmaersatzmittel

Gruppe 1: Human-Trockenplasma

Die 8 Probanden wiesen 10 Minuten nach Infusionsende eine nur ganz geringgradige Blutvolumenzunahme von durchschnittlich $1,27 \pm 0,89\%$ des individuellen Ausgangsvolumens auf. 160 Minuten nach Infusionsende waren die Blutvolumina um $7,79 \pm 2,55\%$ des Ausgangsvolumens gestiegen.

Die Urinausscheidung während der $3\frac{1}{2}$ Stunden dauernden Versuchszeit betrug durchschnittlich 335 ml.

Gruppe 2: Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung

Auch die Probanden dieser Gruppe wiesen 10 Minuten nach Infusionsende eine nur kleine Blutvolumenzunahme von $1,37 \pm 1,51\%$ des Ausgangsblutvolumens auf. Auch hier waren die Werte 160 Minuten nach Infusionsende auf $5,07 \pm 1,88\%$ Volumenzunahme gestiegen.

Die Urinausscheidung betrug im Mittel 322 ml.

Gruppe 3: Physiogel®

10 Minuten nach Infusionsende zeigten die Probanden dieser Gruppe im Mittel eine mässige Blutvolumenzunahme von $3,21 \pm 1,53\%$. 160 Minuten nach Infusionsende war die Zunahme gegenüber dem Ausgangsvolumen nur noch sehr gering, sie betrug im Mittel $1,91 \pm 1,73\%$.

Die Gesamturinausscheidung betrug 520 ml.

Gruppe 4: Physiogel conc.

Die 4 Probanden dieser Gruppe wiesen 10 Minuten nach Infusionsende eine Volumenzunahme von $4,68 \pm 1,79\%$ auf. 160 Minuten nach Infusionsende zeigte nur noch 1 Proband eine Volumenzunahme gegenüber dem Ausgangswert, bei einem war das Blutvolumen auf seinen ursprünglichen Wert gesunken und zwei hatten ein vermindertes Blutvolumen, so dass gegenüber dem Ausgangsvolumen im Mittel eine Blutvolumenabnahme von $0,36 \pm 2,18\%$ zustande gekommen war.

Die Gesamturinausscheidung betrug 443 ml.

Gruppe 5: Rheomacrodex®

Alle 8 Probanden dieser Gruppe zeigten 10 Minuten nach Infusionsende eine sehr grosse Blutvolumenzunahme, die im Mittel $12,54 \pm 1,33\%$ betrug. 160 Minuten nach Infusionsende war die Zunahme auf den immer noch beträchtlichen Wert von $6,63 \pm 2,5\%$ gesunken.

Die Gesamturinausscheidung betrug 367 ml.

Gruppe 6: Ringer-Lactatlösung

10 Minuten nach Infusionsende konnten wir bei 4 Probanden einen sehr starken Blutvolumenabfall und bei 2 Probanden einen Anstieg messen, so dass der mittlere Wert einen Abfall von $2,15 \pm 2,66\%$ ergab. 160 Minuten nach Infusionsende betrug die Änderung noch $-0,09 \pm 1,71\%$.

Die Gesamturinausscheidung betrug 314 ml.

Gruppe 7: Keine Ersatztherapie

10 Minuten nach abgeschlossener Wartezeit, die der Infusionszeit der andern Probanden entsprach, war das mittlere Blutvolumen noch um $2,29 \pm 1,45\%$ unter dem Ausgangswert, 160 Minuten nach abgelaufener Wartezeit belief sich das Defizit nur noch auf $0,56 \pm 1,27\%$ des Ausgangsvolumens.

Die Gesamturinausscheidung betrug 364 ml.

Statistik:

Folgende Differenzen zwischen den Werten der 7 Gruppen haben sich als statistisch signifikant erwiesen:

a: Blutvolumenänderungen 10 Minuten nach Infusionsende, bzw. Wartezeit

hoch signifikant:

Rheomacrodex®	– keine Ersatztherapie	p < 0,001
»	– Ringer-Lactatlösung	p < 0,001
»	– Physiogel®	p < 0,001
»	– Physiogel conc.	p < 0,01
»	– Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung	p < 0,001
»	– Human-Trockenplasma	p < 0,001

wahrscheinlich signifikant:

keine Ersatztherapie	– Physiogel®	p < 0,025
»	» – Physiogel conc.	p < 0,02

b: Blutvolumenänderungen 160 Minuten nach Infusionsende, bzw. Wartezeit

wahrscheinlich signifikant:

keine Ersatztherapie	– Human-Trockenplasma	p < 0,02
»	» – Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung	p < 0,05
»	» – Rheomacrodex®	p < 0,02
Ringer-Lactatlösung	– Human-Trockenplasma	p < 0,05
»	» – Rheomacrodex®	p < 0,05

10 Minuten nach Infusionsende ist der mittlere Rheomacrodex®-Wert hoch signifikant grösser als alle andern. Zur selben Zeit ist der mittlere Physiogel®-Wert wahrscheinlich signifikant grösser als derjenige der Gruppe 7 ohne Ersatztherapie. 160 Minuten nach Infusionsende, bzw. Wartezeit sind die Werte der Human-Trockenplasma-, Past. Plasmaprotein-Lösung- und Rheomacrodex®-Gruppen wahrscheinlich signifikant erhöht gegenüber denjenigen der beiden Kontrollgruppen (ausgenommen Differenz zwischen Past. Plasmaproteinlösung- und Ringer-Lactatlösung-Wert, die die Signifikanzschränke gerade nicht mehr erreicht). 160 Minuten nach Infusionsende, bzw. Wartezeit ist keiner der Physiogel®-Werte signifikant erhöht über den Kontrollwerten der Gruppen 6 und 7.

Tabellen 2a – 2g:

Legende: BV₁: 1. Blutvolumenmessung am Beginn des Versuches.
 BV₂: 2. Blutvolumenmessung 10 Minuten nach Ende der Infusion.
 BV₃: 3. Blutvolumenmessung 160 Minuten nach Ende der Infusion.

$$a: = \frac{BV_2 - BV_1}{BV_1} \times 100 \qquad b: = \frac{BV_3 - BV_1}{BV_1} \times 100$$

* Standard Error of the Mean (S.E.)

Nr.	Alter	Körper- gew. (kg)	Grösse (cm)	BV ₁ (l)	BV ₂ (l)	BV ₃ (l)	a (%)	b (%)	Gesamt- urin- ausschei- dung (ml)	Ver- suchs- Nr.
1	20	71	179	5,55	5,74	5,99	3,43	7,93	600	28/B.
2	21	71	178	5,81	5,86	6,06	0,86	4,30	230	29/M.
3	19	73	179	6,65	6,78	6,48	1,95	-2,56	480	35/S.
4	20	58	168	5,55	5,36	5,60	-3,42	0,90	205	39/H.
5	21	72	182	5,72	5,71	6,88	-0,18	20,28	200	37/N.
6	21	66	176	7,11	7,25	7,59	1,97	6,75	350	46/I.
7	20	51	168	4,85	5,09	5,45	4,95	12,37	195	52/K.
8	20	63	174	5,26	5,29	5,91	0,57	12,36	420	59/L.
Mittelwerte										
	20	66	176	5,81	5,89	6,25	1,27 ± 0,89*	7,79 ± 2,55*	335	

Tab.2a: Resultate der Blutvolumenmessungen vor und nach Infusion von *Human-Trockenplasma* und Gesamturinausscheidung während des Versuches.

Nr.	Alter	Körper- gew. (kg)	Grösse (cm)	BV ₁ (l)	BV ₂ (l)	BV ₃ (l)	a (%)	b (%)	Gesamt- urin- ausschei- dung (ml)	Ver- suchs- Nr.
1	19	65	176	5,73	5,92	6,11	3,31	6,63	160	7/F.
2	19	58	164	5,34	5,71	5,72	6,93	7,12	270	11/L.
3	19	63	178	5,98	5,98	6,83	0,00	14,22	260	19/B.
4	22	74	176	7,12	6,72	7,36	-5,62	3,37	210	25/G.
5	22	84	184	7,06	6,95	6,88	-1,56	-2,55	400	30/B.
6	19	72	185	6,82	7,26	6,93	6,45	1,61	370	42/B.
7	20	68	179	6,28	6,45	6,34	2,71	0,96	335	47/Z.
8	22	76	182	6,51	6,43	7,11	-1,23	9,22	605	53/S.
9	22	64	178						210	3/V.
10	19	66	166						400	4/D.
Mittelwerte										
	20	69	177	6,36	6,43	6,66	1,37 ± 1,51*	5,07 ± 1,88*	322	

Tab. 2b: Resultate der Blutvolumenmessungen vor und nach Infusion von *Pasteurisierter Plasma-protein-Lösung* und Gesamturinausscheidung während des Versuches.

Nr.	Alter	Körper- gew. (kg)	Grösse (cm)	BV ₁ (l)	BV ₂ (l)	BV ₃ (l)	a (%)	b (%)	Gesamt- urin- ausschei- dung (ml)	Ver- suchs- Nr.
1	19	58	160	4,68	4,96	4,94	5,99	5,56	460	23/B.
2	21	69	175	5,05	—	5,05	—	0,00	350	26/E.
3	20	71	177	5,22	5,61	5,45	7,47	4,41	720	31/W.
4	19	58	168	5,31	5,22	5,38	-1,70	1,32	520	34/F.
5	21	75	179	6,31	6,48	—	2,69	—	485	40/M.
6	20	70	178	6,57	—	6,79	—	3,35	630	45/B.
7	20	58	164	4,43	4,78	4,61	7,90	4,06	190	54/R.
8	20	68	170	5,78	5,92	6,11	2,42	5,71	600	60/H.
9	20	68	177	6,44	6,29	5,85	-2,33	-9,16	570	61/Z.
10	20	77	178	—	—	—	—	—	670	58/L.
Mittelwerte										
	20	67	173	5,53	5,61	5,52	3,21 ± 1,53*	1,91 ± 1,73*	520	

Tab. 2c: Resultate der Blutvolumenmessungen vor und nach Infusion von *Physiogel®* und Gesamturin-ausscheidung während des Versuches.

Nr.	Alter	Körper- gew. (kg)	Grösse (cm)	BV ₁ (l)	BV ₂ (l)	BV ₃ (l)	a (%)	b (%)	Gesamt- urin- ausschei- dung (ml)	Ver- suchs- Nr.
1	21	63	183	6,81	6,82	6,85	0,15	0,59	580	8/D.
2	21	66	176	5,55	6,04	5,85	8,84	5,40	400	13/J.
3	21	80	180	7,71	8,05	7,46	4,41	-3,24	440	16/L.
4	21	71	182	6,94	7,31	6,65	5,34	-4,18	350	21/B.
Mittelwerte										
	21	70	180	6,75	7,06	6,70	4,68 ± 1,79*	-0,36 ± 2,18*	443	

Tab. 2d: Resultate der Blutvolumenmessungen vor und nach Infusion von *Physiogel conc.* und Gesamturinausscheidung während des Versuches.

Nr.	Alter	Körper- gew. (kg)	Grösse (cm)	BV ₁ (l)	BV ₂ (l)	BV ₃ (l)	a (%)	b (%)	Gesamt- urin- ausschei- dung (ml)	Ver- suchs- Nr.
1	21	69	176	6,98	7,75	—	11,03	—	820	10/R.
2	20	73	175	6,25	7,01	7,41	12,15	18,54	250	14/K.
3	21	64	187	6,12	6,74	6,61	10,12	8,02	240	18/S.
4	21	72	175	6,03	6,42	6,70	6,47	11,10	260	22/C.
5	20	65	172	5,45	6,05	5,62	11,00	3,11	320	32/B.
6	20	61	174	5,85	6,71	5,75	14,70	-1,71	400	43/D.
7	20	56	168	5,43	6,38	5,64	17,50	3,87	330	50/E.
8	20	65	174	5,42	6,36	5,61	17,34	3,50	317	56/C.
Mittelwerte										
	20	66	175	5,94	6,68	6,19	12,54 ± 1,33*	6,63 ± 2,50*	367	

Tab. 2e: Resultate der Blutvolumenmessungen vor und nach Infusion von *Rheomacrodex®* und Gesamturinausscheidung während des Versuches.

Nr.	Alter	Körper- gew. (kg)	Grösse (cm)	BV ₁ (l)	BV ₂ (l)	BV ₃ (l)	a (%)	b (%)	Gesamt- urin- ausschei- dung (ml)	Ver- suchs- Nr.
1	21	70	179	6,05	5,93	6,15	-1,98	1,65	100	6/F.
2	20	85	182	6,59	6,87	7,11	4,25	7,89	180	9/W.
3	20	63	171	6,45	—	6,45	—	0,00	352	20/B.
4	22	62	175	5,09	4,96	4,96	-2,55	-2,55	250	27/D.
5	23	64	168	6,21	5,61	5,82	-9,66	-6,28	370	36/N.
6	20	62	178	5,61	5,95	5,72	6,06	1,96	280	44/B.
7	21	72	179	7,23	6,58	6,99	-9,00	-3,32	330	49/K.
8	20	75	185	—	—	—	—	—	360	57/T.
9	22	71	182	—	—	—	—	—	600	1/W.
Mittelwerte										
	21	70	178	6,18	5,98	6,17	-2,15 ± 2,66*	-0,09 ± 1,71*	314	

Tab. 2f: Resultate der Blutvolumenmessungen vor und nach Infusion von *Ringer-Lactatlösung* und Gesamturinausscheidung während des Versuches.

Nr.	Alter	Körper- gew. (kg)	Grösse (cm)	BV ₁ (l)	BV ₂ (l)	BV ₃ (l)	a (%)	b (%)	Gesamt- urin- ausschei- dung (ml)	Ver- suchs- Nr.
1	21	71	181	5,71	5,54	5,45	-2,98	-4,56	250	15/K.
2	20	67	181	6,49	6,76	6,84	4,16	5,40	200	17/R.
3	20	63	171	5,63	5,51	5,85	-2,13	3,91	650	24/D.
4	21	70	164	5,86	5,23	5,75	-10,75	-1,88	640	33/A.
5	21	78	179	7,00	6,43	—	-8,15	—	170	38/W.
6	19	68	178	7,35	7,12	7,08	-3,12	-3,68	860	41/G.
7	20	65	176	6,10	6,24	6,11	2,30	0,16	130	48/R.
8	20	58	159	5,15	4,98	4,99	-3,30	-3,11	85	51/H.
9	26	74	179	5,72	5,91	5,68	3,32	-0,70	290	55/G.
Mittelwerte										
	21	68	174	6,11	5,97	5,97	-2,29 ± 1,45*	-0,56 ± 1,27*	364	

Tab. 2g: Resultate von Blutvolumenmessungen vor und nach Entnahme von 400 ml Blut *ohne nachfolgende Infusion eines Plasmaersatzmittels* und Gesamturinausscheidung während des Versuches.

2. Nebenwirkungen

Human-Trockenplasma

2 von 8 Probanden dieser Gruppe zeigten Nebenwirkungen: Einer verspürte Brechreiz, der andere Frösteln, Blässe und Kopfschmerzen. Die Nebenwirkungen traten bei beiden Soldaten $\frac{1}{2}$ Stunde nach Infusionsende auf.

Physiogel®

3 von den 10 Soldaten zeigten Nebenwirkungen: Einer klagte über leichtes Kribbeln auf der Zunge, der zweite über leichtes Kopfweh, der dritte wies injizierte Konjunktiven und eine Urticaria im Gesicht auf, er klagte über Stechen im Bauch, Übelkeit, Stechen in Zunge und Hals und litt an Erstickungsgefühl. Die Nebenwirkungen traten in dieser Gruppe innerhalb der ersten 5 Minuten nach Infusionsbeginn auf.

Physiogel conc.

Alle 4 Probanden dieser Gruppe wiesen Nebenwirkungen auf, die innerhalb der ersten Viertelstunde nach Infusionsbeginn auftraten. Ein Proband schwitzte stark, ein weiterer beklagte sich über Übelkeit und Kitzeln in den Lippen, ein dritter wies stark injizierte Konjunktiven und eine Urticaria im Gesicht auf, er beklagte sich über Übelkeit, Schweregefühl in den Oberschenkeln und Husten. Lippen und Ohren waren zyanotisch. Beim vierten setzte eine starke Schleimsekretion der Nase ein, auch dieser klagte über Übelkeit und wies eine injizierte Konjunktiva des rechten Auges auf.

Ringer-Lactatlösung

1 von 9 Probanden verspürte $1\frac{1}{2}$ Stunden nach Infusionsende Übelkeit und Frösteln.

Bei den Probanden, die Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung, Rheomacrodex® oder keine Ersatztherapie erhielten, wurden keinerlei Nebenwirkungen festgestellt.

Erscheinungen	HTP	Physio- gel	Physio- gel conc.	Ringer- Lactat- Lösung	PPL	Rheo- macro- dex	keine Ersatz- therapie
Übelkeit, Brechreiz	1	1	3	1			
Blässe	1						
Gesichtserythem		1					
Cyanose			1				
Kopfweh	1	1					
starkes Schwitzen			1				
Kribbeln Lippe und Zunge		2	1				
injizierte Konjunktiven		1	2				
Schweregefühl der Extr.			1				
Husten und Niesen			1				
Schleimsekretion der Nase			1				
Urticaria		1	1				
Frösteln	1			1			
Bauchschmerzen		1					
Erstickungsgefühl		1					
						keine Nebenwirkungen	

Tab. 3: Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Infusion verschiedener Blutersatzmittel.

IV. DISKUSSION

Bei den Soldaten, die uns für unsere Messungen zur Verfügung standen, handelt es sich um eine sehr homogene Reihe von Versuchspersonen. Alle waren ungefähr gleich alt und lebten während der ganzen Versuchszeit unter denselben äusseren Bedingungen.

Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme vor dem Versuch waren standardisiert, indem jeder die genannten 100 g Biskuits und die 500 ml (2 grössere Tassen) Tee zum Frühstück erhielt. Dieses Wasserangebot ist reichlich, wurde aber von keinem Probanden als zu gross empfunden. Es wäre wahrscheinlich günstiger, die Versuchspersonen nüchtern zu belassen, doch konnten wir dies wegen des, eine gute halbe Stunde dauernden, Antransportes der Probanden nicht durchführen. Wir sehen in der reichlichen Flüssigkeitsverabreichung $1\frac{1}{2}$ Stunden vor Versuchsbeginn – wobei ja unmittelbar vor der ersten Blutvolumenmessung die Blase entleert wurde – kaum einen wesentlichen Nachteil. Sie bewirkt jedoch, dass unsere Versuche nicht ohne weiteres vergleichbar sind mit denjenigen vom Frühjahr 1962, da jene Probanden vor Versuchsbeginn weniger Flüssigkeit zu sich genommen hatten.

Die Bedeutung der Hypovolämie bei diesen Versuchen scheint umstritten zu sein. Hammarsten, Heller und Ebert bestimmten bei normo- und hypovolämischen Probanden den Volumeneffekt von infundierter Dextranlösung [24]. Sie konnten bei den hypovolämischen eine stärkere Plasmavolumen-Zunahme und eine längere Verweildauer des Präparates feststellen. Sie erklären dieses Phänomen dadurch, dass bei Hypovolämischen Proteine in den Kreislauf gelangen. Tatsächlich konnten sie eine Zunahme der Plasma-Proteine nachweisen. Proteinverschiebung in den intravasalen Raum nach Entbluten wurde schon früher beobachtet [13].

Die Versuche von Hammarsten und Mitarbeiter beweisen, dass Dextran die Protein-Einwanderung und damit eine zusätzliche Plasmavolumen-Zunahme nicht behindert. Darüber hinaus konnten dieselben Untersucher aber feststellen, dass Dextran-Infusionen auch bei Normovolämischen eine – allerdings geringgradigere – Vergrösserung des Plasmavolumens bewirken.

Guyton [23] und Andersen [3] begründen den schlechteren Volumeneffekt nach Infusion an Normovolämische mit der Erhöhung des Venen- und Kapillardruckes und der daraus resultierenden vermehrten Filterung. Beide Autoren stützen sich auf Beobachtungen nach Bluttransfusionen. Diese Erklärung wird stark angezweifelt von Remington [40], Bliss [8], Hutchison [29] und Huggins [28] mit ihren Mitarbeitern. Huggins behauptet, dass ein Plasmaverlust durch Kreislaufüberladung erst nach Infusion von mehr als 10 ml pro Kilogramm Körpergewicht entstehe (Beobachtungen am Hund).

Auf Grund dieser Arbeiten schien es wünschenswert, an hypovolämischen Versuchspersonen zu arbeiten. Dabei mussten wir uns allerdings mit einer geringgradigen Hypovolämie von 400 ml zufrieden geben. Frühere Versuche [2, 22] haben die Brauchbarkeit dieser Versuchsanordnung bewiesen.

Kontrollversuche

Wenn wir als Vergleichsbasis für die Diskussion unserer Resultate zuerst die Messungen der beiden Kontrollgruppen 6 (Ringer-Lactatlösung) und 7 (keine Ersatztherapie) betrachten, fällt bei diesen Probanden die gute Spontanauffüllung auf, die in einzelnen Fällen sogar über das Ziel hinausschiesst. Der Gruppe mit Ringer-Lactatlösung fehlten im Mittel am Versuchsende nur noch 0,09% des ursprünglichen Blutvolumens, derjenigen ohne Ersatztherapie noch 0,56%.

Der fehlende Unterschied zwischen Gruppe 6 und 7 zeigt, dass die infundierte Ringer-

lösung schon nach kurzer Zeit in den extravasalen Raum diffundiert ist. Die rasche spontane Auffüllung ist erklärlich durch die ausgezeichnete körperliche Verfassung, in der sich unsere Probanden befanden sowie durch das vorher erwähnte relativ grosse Wasserangebot. Schon bei geringgradiger Exsikkose wäre eine solche Spontanauffüllung nicht mehr möglich. Unter solchen Umständen wäre möglicherweise ein besserer Volumeneffekt der Ringer-Laktatlösung nachzuweisen.

Rheomacrodex®

Unsere Versuche haben gezeigt, dass Rheomacrodex® einen ausgezeichneten initialen Volumeneffekt aufweist. Rheomacrodex® ist kurz nach Infusionsende als eigentlicher «Plasmaexpander» zu bezeichnen, beträgt doch die initiale Volumenzunahme mehr als das Doppelte der infundierten Menge. Dieser Effekt lässt sich erklären durch die hohe Dextrankonzentration von 10%, welche eine höher onkotische Wirkung entfaltet.

Der Volumeneffekt klingt relativ rasch ab, ist aber nach 160 Minuten noch erheblich, indem er dann auf die mit Plasma erreichten Werte abgesunken ist.

Bezüglich Expandereffekt und Verweildauer von Rheomacrodex® übertreffen unsere Resultate die von Gelin und Mitarbeitern [19] gefundenen. Die Beobachtungen dieser Autoren stützen sich auf Versuche an drei normovolämischen Hernienpatienten, die während einiger Stunden vor Versuchsbeginn keine Flüssigkeit mehr zu sich genommen hatten. In diesen Vorbedingungen sehen wir eine mindestens teilweise Erklärung unserer höheren Werte: Gelins Probanden waren normovolämisch, und das Wasserangebot, das zur Entfaltung der osmotischen Wirkung notwendig ist, war bei ihnen sicher geringer.

Aus seinen Versuchsergebnissen schliesst Gelin, dass, wenn es auf die Dauer des Expandereffektes ankommt, Macrodex® (6%ige Dextranlösung mit mittlerem Molekulargewicht von 70000) dem Rheomacrodex® vorzuziehen ist. Die etwas schlechtere Verweildauer soll aber in Kauf genommen werden, wenn die Beeinflussung einer schlechten Zirkulation wünschenswert ist [19].

Damit nennt Gelin einen äusserst wichtigen Effekt des Rheomacrodex®, das als kleinmolekulare wenig visköse Lösung imstande ist, beim sogenannten Sludge-Phänomen die Mikrozirkulation wiederherzustellen. Auf diese Tatsache werden wir weiter unten noch näher eingehen.

Nebenwirkungen sind bei unseren Rheomacrodex®-Probanden nie aufgetreten. Als Komplikation wurde bisher lediglich ein lokales Ödem bei paravenöser Injektion beobachtet [4]. Die schwedischen Autoren halten Rheomacrodex® für kontraindiziert bei Lungenödem, starker Thrombocytopenie und lokalisierten septischen Prozessen [4]. Verlängerte Blutungszeit und verminderte Thrombocytenaktivität treten auf nach Infusionen von höher molekularem Dextran [1, 26, 27, 39].

Nach Infusion von niedermolekularem Dextran fällt die Blutkonzentration zuerst langsam, dann über 1 bis 2 Tage rasch ab [39]. Der anfängliche Abfall ist bedingt durch die Ausscheidung der kleinen Moleküle im Urin. Im Blut selber findet nur ein geringer Abbau der Dextranmoleküle statt. Allmählich wird das Dextran aufgenommen in Leber, Milz und Lymphknoten, wo es über kurze Zeit nachweisbar ist. Der Abbau wurde mit Hilfe von C¹⁴ verfolgt über Glucose zu CO₂ [39]. Eine Dosis von 30 g Dextran (entspricht dem Dextrangehalt von 500 ml der 6%igen Lösung) ist nach 10 Tagen vollständig ausgeschieden [39]. Der Abbau erfolgt mit Hilfe der Dextranase, die in zahlreichen Geweben nachgewiesen wurde.

Rheomacrodex® kann über lange Zeit aufbewahrt werden. Gelin vermerkt, dass bei häufigen sehr hohen Temperaturschwankungen oder bei langer Aufbewahrung in einem sehr warmen Raum weisse Dextranflocken entstehen. Diese Flocken können aber ohne weiteres im Autoklaven bei 110°C aufgelöst werden [18].

Physiogel® und Physiogel conc. haben in unseren Versuchen einen ordentlichen initialen Volumeneffekt gezeigt, indem 10 Minuten nach Infusionsende eine mittlere Blutvolumenzunahme von 3,21 bzw. 4,68% festgestellt wurde. Diese Werte liegen etwas höher als die von deutschen Autoren nach Haemacel® (3,5%ige Gelatinelösung der Behringwerke, mittleres Molekulargewicht 35000) [16]. Wir schreiben diesen Unterschied dem grossen Wasserangebot unserer Versuchsanordnung zu.

Die Verweildauer hingegen befriedigt nach den bei Plasma und Rheomacrodex® gewonnenen Erfahrungen nicht. Parallel zur schlechteren Verweildauer fanden wir denn auch nach Physiogel® eine den andern Werten gegenüber signifikant erhöhte Urinausscheidung. Froeschlin [16] gibt nach Gelatine-Bestimmungen im Blut eine Halbwertszeit der infundierten Menge von 4 Stunden an. Lutz und Schega fanden nach 4 Stunden bei normovolämischen Probanden eine Plasmavolumen-Zunahme von 31% der infundierten Menge ihrer Gelatinelösung [35]. Es darf festgehalten werden, dass die mit RIHSA und dem Volemetron gewonnenen Blutvolumen-Werte einen kleineren Fehler aufweisen als die Untersuchungen der erwähnten Autoren. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Gelatinebestimmungen im Blut [16] keinerlei Rückschlüsse auf das tatsächliche Blutvolumen zulässt.

Die vermehrte Urinausscheidung nach Gelatine-Infusionen wurde von Mertz [36] studiert. Dieser beobachtete einen Anstieg des Harnminutenvolumens um etwa 35%, der osmolaren Clearance um etwa 47%. Diese Beobachtungen legen die Möglichkeit nahe, Gelatinelösungen als Diureticum zu gebrauchen. Mertz erwägt deshalb die Verabreichung von Haemacel® an Patienten mit nephrotischem Syndrom, die infolge einer starken Hypo- und Dysproteinämie «primär refraktär» gegen Saluretica, Aldosteron-Antagonisten und Glucocorticoide sind.

Die bei unseren Physiogel®-Probanden beobachteten Nebenwirkungen stimmen überein mit denen, die Eberlein und Dobberstein nach rascher Haemacel®-Infusion gefunden haben [12].

Die konzentrierte Gelatine muss wohl in ihrer jetzigen Form wegen der häufigen Nebenerscheinungen fallen gelassen werden. Alle Versuchspersonen dieser Gruppe zeigten Nebenwirkungen, so dass wir diese Versuchsreihe (Gruppe 4) vorzeitig abbrechen mussten. Die Probanden mit den stärksten Reaktionen wiesen die geringsten Blutvolumenzunahmen auf und bewirkten dadurch die grossen Streuungen der Werte in dieser Gruppe.

Der Nachweis von Gelatine im Blut, im Urin und in den Geweben geschieht durch die Bestimmung von Hydroxyprolin, einer für Gelatine typischen Aminosäure (im Haemacel® 14,5%) [25, 37]. Hydroxyprolin kommt im Blut und im Urin nur in sehr geringer Konzentration vor.

Havers, Borgstede und Breuer fanden 48 Stunden nach Infusion von Haemacel® keine Hydroxyprolinvermehrung im Blut. Sie stellten fest, dass innerhalb von 10 Tagen 87% der infundierten Menge im Urin ausgeschieden werden [25]. Muschaweck und Benoit suchten nach einer eventuellen Speicherung, indem sie bei Ratten Hydroxyprolinbestimmungen in Leber, Milz und Nieren vornahmen. 24, 48 und 72 Stunden sowie 14 Tage nach Haemacel®-Verabreichung konnten sie in diesen Organen keinen erhöhten Hydroxyprolingehalt feststellen. Auch die histologischen Schnitte wiesen keinerlei Speicherungszeichen auf [37].

Die Lagerung der Gelatine bei tiefen Temperaturen birgt die Gefahr der Gelierung in sich. Diese Eigenschaft der Gelatine-Expander erwies sich als äusserst unangenehm während des Koreakrieges und bewog die Amerikaner, die Gelatine als Plasmaexpander

zu verlassen. Julliard gibt den Gelierungspunkt von «Modified Fluid Gelatine» bei $+5^{\circ}\text{C}$ an [30]. Beim von uns verwendeten Physiogel[®] konnte der Gelierungspunkt durch pH-Verschiebung nach der sauren Seite erniedrigt werden [7].

Human-Trockenplasma, Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung

Human-Trockenplasma und Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung haben sich als sehr gute Expander erwiesen. Wohl übertreffen Rheomacrodex[®] und Physiogel[®] gleich nach Infusionsende die beiden Plasma-Präparate bezüglich Expanderwirkung. 160 Minuten nach Infusionsende steht jedoch die Plasmavolumen-Zunahme nach Trockenplasma und Plasmaprotein-Lösung derjenigen nach Rheomacrodex[®] in keiner Weise mehr nach (s. Abbildung 2).

Es fällt weiter auf, dass die Expanderwirkung von Trockenplasma derjenigen von Plasmaprotein-Lösung gleichkommt, so dass wir die Beobachtungen von Hutchison [29] nicht bestätigen können. Hutchison und Mitarbeiter zeigten mit ihren Versuchen an normovolämischen Probanden, dass homologes Plasma dem autologen und Dextran bezüglich Volumeneffekt und Nebenwirkungen deutlich unterlegen sei. Er beobachtete einen unzweifelhaften Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und schlechter Expansionswirkung. Die Plasmagewinnung für Hutchisons Infusionen erfolgte durch Blutentnahme in silikonisierte, natriumcitratenthaltende Flaschen und anschliessendes Zentrifugieren. Das so erhaltene Plasma wurde dann während einiger Tage bei -23°C aufbewahrt.

Wir halten es für möglich, dass der Unterschied zwischen Hutchisons Resultaten und den unsrigen daher rührt, dass allfällige permeabilitätsaktive Eigenschaften des homologen Plasmas bei der Aufarbeitung in Trockenplasma vernichtet werden.

Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung ist in ihrer Volumenwirkung dem Plasma ebenbürtig. Da man bei der Infusion von Pasteurisierter Plasmaprotein-Lösung kein Hepatitis-Risiko eingeht, ist es dem Plasma vorzuziehen. Nach einer amerikanischen Statistik trat während des Koreakrieges bei 20% der Soldaten, die Plasmainfusionen erhalten hatten, Hepatitis auf [10].

Plasmaersatzmittel und Suspensionsstabilität des Blutes

Sludging, wie es zum erstenmal durch Knisely beschrieben wurde [31], bedeutet Pseudoagglutination der Erythrocyten. Nach Thorsén und Hint sind dabei die agglutinierten Erythrocyten von einem Film bedeckt, der das Verkleben der Erythrocyten bewirkt [41]. Dieser Film entstammt der Suspensionsflüssigkeit. Die Tendenz zur Ausbildung des Films wächst mit der Konzentration der Kolloide in der Suspensionsflüssigkeit und mit deren Molekulargewicht, das heisst mit denselben Faktoren, die auch die Erythrocyten-Sedimentationsreaktion beschleunigen. Gelin und Zederfeldt drücken dieselbe Tatsache mit andern Worten aus, indem sie sagen, eine erhöhte Erythrocyten-Sedimentationsreaktion sei ein Zeichen verminderter Suspensionsstabilität des Blutes [20]. Allerdings tritt die Pseudoagglutination auf, bevor die Erythrocyten-Sedimentationsreaktion erhöht ist. Das Phänomen harrt noch weiterer Klärung.

Klinisch entsteht demzufolge das Sludge-Phänomen in jeder Situation, die von einer massiven Veränderung in der Zusammensetzung des Blutspiegels begleitet ist, das heisst generalisiert bei Verbrennungen [4], beim Crush-Syndrom [4], bei toxischem Schock [4], bei Oligurie [4] und dem sogenannten Hepato-Renalen Syndrom [4, 14], lokal bei Thrombosen [4, 32] und bei Gangrän [4], iatrogen bei grossen Operationen [4, 17], bei Hypothermie [4, 11, 33], bei extracorporealem Kreislauf [4, 15, 34] und bei Injektion von hoch viskösen Röntgen-Kontrastmitteln [4, 5, 6].

Das Sludge-Phänomen beeinträchtigt den Zellstoffwechsel, indem durch die Pseudo-Agglutination die für den Gasaustausch notwendige Erythrocyten-Oberfläche abnimmt und die Kapillaren durch die Agglomerate verstopft werden [33].

Eine niedrige Viskosität in der Suspensionsflüssigkeit und Bewegung der Suspension stellen die Faktoren dar, welche die Agglomerate wieder trennen können [41]. Der erste dieser Faktoren interessiert uns in unserem Zusammenhang besonders, da ein niedrig visköser Plasmaexpander, wie niedrig molekulares Dextran sowie in geringerem Masse auch Albumin, die Viskosität des Blutplasmas zu senken vermag. Diese beiden Stoffe stellen zugleich die besten Anti-Sludge-Mittel dar. Ihre Indikation ist bei allen klinischen Situationen gegeben, die von der Sludge-Gefahr begleitet sind, sei es prophylaktisch oder zur Wiederauflösung schon bestehender Erythrocytenagglutinate.

Ein wichtiger Punkt bei der Begutachtung eines Plasmaersatzmittels ist dessen Elimination aus dem Körper. Es ist wesentlich, dass es völlig ausgeschieden und nicht gespeichert wird, wie das beim Polivinylpyrrolidon der Fall ist. Dieser Forderung scheinen sowohl Dextran als auch Gelatine zu genügen.

V. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Nach unseren Versuchen zeigt das geprüfte Gelatine-Präparat Physiogel® einen geringen, weil sehr passageren Volumeneffekt. Die therapeutische Breite der Gelatine erscheint gering, indem die Erhöhung der Gelatine-Konzentration von 4 auf 7% sehr unangenehme Nebenwirkungen auslöst. Dextran ähnlicher Molekulargröße in einer Lösung von 10% (Rheomacrodex®) zeigt keine dieser Nebenwirkungen. Obwohl in die Therapie als «flow improver» eingeführt, stellt es den wirksamsten Plasma-Expander dieser Versuchsserie dar. Kurz nach Infusionsende entspricht die Blutvolumenzunahme der doppelten injizierten Rheomacrodex®-Menge. Diese Blutvolumenzunahme wurde allerdings bei Personen beobachtet, die kurz zuvor ein reichliches intestinales Flüssigkeitsangebot erhalten hatten. Es scheint etwas fraglich, ob diese onkotisch bedingte Flüssigkeitsverschiebung aus dem extra- und intrazellulären Raume in die Blutbahn immer vorteilhaft ist. Die Substanz als solche wird zwar auch in dieser hohen Konzentration von gesunden Versuchspersonen ohne jede Nebenerscheinung vertragen. Bei einer Hypoventilationspneumonie haben wir unter der Rheomacrodexinfusion ein Lungenödem beobachtet.

Nach etwas über zwei Stunden ist die Volumenwirkung des Rheomacrodex® deutlich geringer. Entsprechend den Absichten der Hersteller wird es deshalb nicht im gewöhnlichen Sinne als Plasmaersatz dienen können, sondern wegen seines Einflusses auf die Mikrozirkulation Verwendung finden.

Macrodex® wurde in der jetzigen Versuchsserie nicht mitgeführt. Seine Überlegenheit als Plasma-Ersatzmittel in bezug auf Volumenwirkung war gegenüber den zwei Gelatine-Präparaten Physiogel® und Haemacel® durch die Arbeiten von Gruber und Siegrist [22] eindeutig belegt. Als Bezugsgrösse zu diesen früheren Versuchen wurde das Physiogel® wieder mitgeführt. Entsprechend dem grösseren intestinalen Wasserangebot der jetzigen Versuchspersonen zeigte das Physiogel® einen etwas besseren Volumeneffekt als in den früheren Versuchen von Gruber und Siegrist. Es darf aber angenommen werden, dass Macrodex® von dieser Versuchsanordnung ebenso viel oder noch mehr profitiert hätte als Physiogel®, und dass der Unterschied noch deutlicher geworden wäre. Jedenfalls weisen die Ergebnisse mit Rheomacrodex® in dieser Richtung.

Nachdem die Volumenwirkung homologen Plasmas in Frage gestellt worden ist (Hutchison und Mitarbeiter [29]), scheint es uns wichtig, auf die regelmässige, voraussehbare Volumenwirkung des lyophilisierten Plasmas und des pasteurisierten Plasmas in unserer Versuchsserie hinzuweisen. Es muss angenommen werden, dass die abweichenden Resultate von Hutchison durch ungeeignete Herstellung des Plasmas bewirkt worden sind.

Von Interesse ist die Blutvolumenauffüllung der Personen ohne Ersatztherapie. Die Entnahme von 400 ml entspricht einem ungefähren Blutvolumenverlust von etwa 5%. 30 Minuten nach der Entnahme lässt sich aber nur noch ein Defizit von $2,29 \pm 1,45\%$ und nach 200 Minuten ein solches von $0,56 \pm 1,27\%$ nachweisen. Die durch die praktischen Umstände des jetzigen Versuchs diktierte relativ grosse intestinale Flüssigkeitszufuhr vor der Versuchsperiode mag hier stark beteiligt sein. Die Möglichkeit einer «prophylaktischen Zufuhr von Flüssigkeit» durch das Filter der Darmwand ist anscheinend nicht ohne praktisches Interesse. Wenn das Gelatine-Präparat Physiogel® in der Versuchsserie von Gruber und Siegrist (1962) wesentlich weniger effektiv geblieben ist, so vermutlich darum, weil die Patienten dieser Versuchsserie ein wesentlich kleineres intestinales Flüssigkeitsangebot erhalten hatten.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An gesunden jungen Versuchspersonen wurde nach einer Blutentnahme von 400 ccm der Volumeneffekt von 500 ccm Human-Trockenplasma, Pasteurisierter Plasmaprotein-Lösung, Physiogel®, Physiogel conc., Rheomacrodex® und Ringer-Lactatlösung gemessen. Eine Gruppe von Probanden erhielt keine Ersatztherapie. Die Blutvolumenmessung geschah mit Hilfe des Volemetrons. Die Volumenzunahme wurde ausgedrückt in Prozenten des Ausgangsblutvolumens.

- Die Wirksamkeit, geprüft an der Volumenzunahme 10 Minuten nach Infusionsende, zeigte folgende Reihenfolge der geprüften Präparate:

Rheomacrodex®	(12,54 ± 1,33%)
Physiogel conc.	(4,68 ± 1,79%)
Physiogel®	(3,21 ± 1,53%)
Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung	(1,37 ± 1,51%)
Human-Trockenplasma	(1,27 ± 0,89%)
Ringer-Lactatlösung	(-2,15 ± 2,66%)
keine Ersatztherapie	(-2,29 ± 1,45%)
- Die Wirksamkeit, geprüft an der Volumenzunahme 160 Minuten nach Infusionsende, zeigte folgende Reihenfolge der geprüften Präparate:

Human-Trockenplasma	(7,79 ± 2,55%)
Rheomacrodex®	(6,63 ± 2,50%)
Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung	(5,07 ± 1,88%)
Physiogel®	(1,91 ± 1,73%)
Ringer-Lactatlösung	(-0,09 ± 1,71%)
Physiogel conc.	(-0,36 ± 2,18%)
keine Ersatztherapie	(-0,56 ± 1,27%)

3. Die Urinmengen, die im Verlaufe des 3½ stündigen Versuches ausgeschieden wurden, entsprechen weitgehend den beobachteten Plasmavolumen-Veränderungen:

Physiogel®	(520 ml)
Physiogel conc.	(443 ml)
Rheomacrodex®	(367 ml)
keine Ersatztherapie	(364 ml)
Human-Trockenplasma	(335 ml)
Pasteurisierte Plasmaprotein-Lösung	(322 ml)
Ringer-Lactatlösung	(314 ml)

4. Wir konnten somit feststellen:

- a) Die gute Wirkung von Human-Trockenplasma und Pasteurisierter Plasmaprotein-Lösung.
- b) Die sehr gute Frühwirkung von Rheomacrodex®, die auch nach 160 Minuten noch gleich stark ist wie diejenige von Human-Trockenplasma und Pasteurisierter Plasmaprotein-Lösung, im Unterschied zu diesen nachher aber wahrscheinlich rasch abfällt.
- c) Die sehr kurze, aber deutlich nachweisbare Volumenwirkung des Physiogels®.
- d) Die relativ rasche Wiederherstellung des ursprünglichen Blutvolumens bei den Kontrollpersonen, die Ringer-Lactatlösung oder keine Ersatztherapie erhalten hatten, sofern jene gut vorhydriert waren. Der Blutverlust von 400 ml (etwa 5%) war nach 160 Minuten wieder annähernd kompensiert.

LITERATUR

- [1] *Adelson*: Bleeding-Time Prolongation after Dextran Infusion. *Acta haemat.* 7: 270-287, 1958.
- [2] *Allgöwer, Studer*: Methodik und Ergebnisse einer Schnellbestimmung des Blutvolumens mit Jod¹³¹ in der Klinik. *Langenbecks Archiv und Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 301, 1962.
- [3] *Andersen*: Blood-Volume in Elderly Anaemic Patients Following Blood Transfusions. *Lancet* 7127: 717-721, 1960.
- [4] *Bergentz, Gelin, Rudenstam, Zederfeldt*: Indications for the Use of Low Viscous Dextran in Surgery. *Acta Chir Scand* 122: 343, 1961.
- [5] *Bernstein, Evans*: Low Molecular Weight Dextran. *JAMA* 174: 1417, 1960.
- [6] *Bernstein, Evans, Blum, Avant*: Further Experimental and Early Clinical Observations Concerning the Protective Action of Low Molecular Weight Dextran upon Intravenous Hypaque Toxicity. *Radiology* 76: 260, 1961.
- [7] *Beutli, Zentrallaboratorium des Schweizerischen Roten Kreuzes Bern*: Herstellung von Physiogel. Persönliche Mitteilung.
- [8] *Bliss, Johns, Burgen*: Transfusion Reactions due to Plasma Incompatibility in Dogs. *Circulation Res.* 17: 79, 1959.
- [9] *Bloom et al.*: Plasma Volume Expansion of Clinical Trials of Dextran Fractions of Defined Molecular Weight in Normovolemic Patients. *Acta haemat.* 7: 270-287, 1958.
- [10] *Casberg, Blocker, Levin, Dunton*: Pasteurized Human Plasma. *Am. J. S.* 97: 597-603, 1959.
- [11] *Drake, Lewis*: The Plasma Volume Expanding Effect of Low Molecular Weight Dextran in the Hypothermic Dog. Vol. XII Surgical Forum 1961.
- [12] *Eberlein, Dobberstein*: Kreislaufmessungen an Blutspendern bei rascher Infusion eines neuen Plasmaexpanders. *Arzneim.-Forsch.* 12: 494, 1962.
- [13] *Ebert, Stead, Gibson*: Response of Normal Subjects to Acute Blood Loss, with Special Reference to the Mechanism of Restoration of Blood Volume. *Arch. Int. Med.* 68: 578, 1941.
- [14] *Fajers, Gelin*: Kidney-, Liver- and Heart-Damages from Trauma and from Induced Intravascular Aggregation of Blood-Cells. *Acta path. et microbiol. Scand.* 46: 2, 1959.
- [15] *Finsterbusch, Long, Sellers, Amplatz, Lillebey*: Renal Arteriography During Extracorporeal Circulation in Dogs, with a Preliminary Report upon the Effects of Low Molecular Weight Dextran. *J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 41: 252, 1961.
- [16] *Froeschlin*: Schocktherapie mit Haemacel, einem neuen Plasmaexpander. *Deutsche med. Wchnschr.* 16: 811, 1962.
- [17] *Gelin*: Effect of Low Viscous Dextran in the Early Postoperative Period. *Acta Chir. Scand.* 122: 333, 1961.
- [18] *Gelin, Ingelman*: Rheomacrodex—a New Dextran Solution for Rheological Treatment of Impaired Capillary Flow. *Acta Chir. Scand.* 122: 294-302, 1961.
- [19] *Gelin, Sölvell, Zederfeldt*: The Plasma Volume Expanding Effect of Low Viscous Dextran and Macrodex. *Acta Chir. Scand.* 122: 309, 1961.
- [20] *Gelin, Zederfeldt*: Experimental Evidence of the Significance of Disturbances in the Flow Properties of Blood. *Acta Chir. Scand.* 122: 336, 1961.
- [21] *Gellis, Neefe, Stokes jr., Strong, Janeway, Scatchard*: Chemical, Clinical and Immunological Studies of the Products of Human Plasma Fractionation. Inactivation of the Virus of Homologous Serum Hepatitis in Solutions of Normal Human Serum Albumin by Means of Heat. *J. Clin. Invest.* 27: 329, 1948.
- [22] *Gruber, Siegrist*: Der Volumeneffekt verschiedener Plasmaersatzstoffe. *Langenbecks Archiv und Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 301, 1962.
- [23] *Guyton, Lindley, Touchstone, Smith, Batson*: Effects of Massive Transfusion and Hemorrhage on Blood Pressure and Fluid Shifts. *Am. J. Physiol.* 163: 529, 1950.
- [24] *Hammarsten, Heller, Ebert*: The Effects of Dextran in Normovolemic and Oligemic Subjects. *J. Clin. Invest.* 32: 340-344, 1953.
- [25] *Havers, Borgstede, Breuer*: Klinische-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaexpander (Haemacel). *Deutsche med. Wchnschr.* 87: 730, 1962.
- [26] *Haynes*: Dextran Therapy in Severe Burns. *Am. J. Surg.* 99: 684, 1960.
- [27] *Howard, Ebert, Bloom, Sloan*: Der gegenwärtige Stand des Dextrans als Plasmaexpander. *Am. J. of Surg.* 97: 593, 1959.
- [28] *Huggins, Deaver, Smith*: Changes in the Circulating Plasma and Proteins Following Gradet Transfusions in the Dog. *Am. J. Physiol.* 193: 581, 1958.
- [29] *Hutchison, Freedman, Richards, Burgen*: Plasma Volume Expansion and Reactions after Infusion of Autologous and Nonautologous Plasma in Man. *J. Lab. & Clin. Med.* 56: 734, 1960.
- [30] *Julliard*: Clinical Study of a Modified Fluid Gelatine. *Acta haemat.* 7: 270, 1958.

- [31] *Knisely et al.*: Sludged Blood. Science 106: 431, 1947.
- [32] *Lepley, Mani, Ellison*: Influence of Low Molecular Weight Dextran on Acute Occlusion of the Mesenteric Vein. Vol. XII Surgical Forum 1961.
- [33] *Löfström*: Intravascular Aggregation and Oxygen Consumption. Acta anaesth. Scandinav. 3: 41, 1959.
- [34] *Long, Sanchez, Varco, Lillebey*: The Use of Low Molecular Weight Dextran and Serum-Albumin as Plasma-Expanders in Extracorporeal Circulation. Surg. 50: 12, 1961.
- [35] *Lutz, Schega*: Plasmavolumenbestimmungen nach Verwendung partiell hydrolysierter Gelatine als Plasmaersatzmittel. Der Anaesthesist 8: 273, 1959.
- [36] *Mertz*: Klinisch experimentelle Untersuchungen über die Wirkung eines neuen Plasmaexpanders auf die Nierenhämodynamik und den Mechanismus der Harnkonzentrierung. Arzneim.-Forsch. 12: 489, 1962.
- [37] *Muschaweck, Benoit*: Zur Pharmakologie eines neuen kolloidalen Plasmaersatzmittels. Arzneim.-Forsch. 12: 380, 1962.
- [38] *Nietschmann, Kistler, Lergier*: Vereinfachtes Verfahren zur Gewinnung von humanem Albumin und Gammaglobulin aus Blutplasma mittels Alkoholfällung. Helv. Chim. Acta 37: 866, 1954.
- [39] *Pharmacia Uppsala*: Rheomacrodex.
- [40] *Remington, Baker*: Plasma Volume Changes Accompanying Reactions to Infusions of Blood or Plasma. Am. J. Physiol. 197: 193, 1959.
- [41] *Thorsén, Hint*: Aggregation, Sedimentation and Intravascular Sludging of Erythrocytes. Acta Chir. Scand. Suppl. 154, 1950.
- [42] *Williams, Fine*: Measurement of Blood Volume with a New Apparatus. New Eng. J. Med. 264: 842-847, 1961.

CURRICULUM VITAE

Am 26. November 1939 wurde ich in Biel geboren. In Zürich besuchte ich die Primarschule und das Gymnasium der Höheren Töchterschule, wo ich im Herbst 1958 die Maturitätsprüfung ablegte. Anschliessend begann ich mein Medizinstudium an der Universität Zürich. Nach zwei Semestern bestand ich das erste, nach weiteren drei das zweite propädeutische Examen.

Meine klinischen Studien absolvierte ich in Zürich. Als Unterassistentin war ich tätig am Bezirksspital Interlaken, am Kantonsspital Chur, an der I. Wiener-Frauenklinik, am Neumünster-Spital in Zürich, am Aarauer-Kinderspital und am pathologischen Institut in Zürich.

Im Frühjahr 1965 beschloss ich meine Studienjahre mit dem Staatsexamen in Zürich.

Meine Assistentenzeit werde ich am Gerinnungs-Laboratorium der Medizinischen Klinik am Kantonsspital Zürich beginnen.

